

Terapia génica contra el cáncer de cérvix

Ada Maughelli Serrano – Universidad Autónoma de Barcelona – Grado en Microbiología

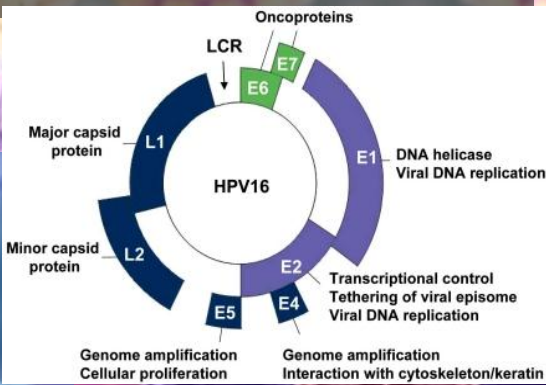
Introducción y objetivos

La terapia génica ya se utiliza de forma habitual en algunos países en el tratamiento de algunas enfermedades, aunque parece un tipo de terapia muy innovadora ya se realizaban estudios sobre su desarrollo en los años 50 (1). En este trabajo se describe este tipo de terapia prestando especial atención al tratamiento del cáncer, en concreto el cáncer cervical, pasando por una descripción de éste mediante su etiología, algunos datos epidemiológicos y la respuesta inmunológica que genera.

El Virus del Papiloma Humano (HPV) es considerado el factor etológico del cáncer cervical. Se trata de un virus pequeño (de 50 nm) con cápside de estructura icosaédrica (Figura 1) y que tiene su material genético en forma de dsDNA (DNA de doble cadena).



Figura 1. Genoma de HPV (2). E6 y E7 son los genes oncogénicos del HPV. La proteína E6 degrada a la proteína p53 presente en las células hospedadoras, la función de p53 es regular el ciclo celular evitando una proliferación excesiva y dirigir la reparación de DNA dañado. La proteína E7 se une al riboblastoma (Rb) que, de forma normal en las células del cuerpo, produce factores de transcripción de la proteína E2F necesaria para que el ciclo celular avance. Al producirse la unión de E7 y Rb se produce E2F continuamente y la división celular continúa indefinidamente.



Parece ser que el HPV ha evolucionado esquivando la respuesta inmune de la persona ya que al desprenderse los reticulocitos no hay demasiado tiempo para que se produzca la presentación de antígeno que permitiría la activación de las células del sistema inmune capaces de eliminar la infección, principalmente células asesinas naturales o NK, ya que las proteínas estructurales del virus se generan en el momento en que el reticulocitos ya se encuentra en las capas superiores del epitelio donde hay pocas células del sistema inmune residentes de forma normal.

Métodos

Algunas estrategias de terapia génica contra el cáncer son conseguir que las propias células del sistema inmune del paciente sean capaces de combatir y eliminar la neoplasia, reprogramar el ciclo celular de las células cancerosas para que vuelvan a su estado normal o bien introducir en ellas genes de susceptibilidad a drogas para que mediante el uso de un medicamento se puedan eliminar (3).

Terapia génica	Ventajas	Desventajas
DNA desnudo	<ol style="list-style-type: none">1. Generado (OJO) para expresar un antígeno tumoral específico2. Fácil de producir y estable3. Fácil de administrar: inyección directa o biobalística (gene gun)4. Se puede aplicar en conjunto con adyuvantes	<ol style="list-style-type: none">1. Es necesario conocer la secuencia del antígeno tumoral2. Baja inmunogenicidad3. Se requieren altas dosis del plásmido para generar una buena respuesta inmune4. Baja capacidad de transfección5. Inmunizaciones repetidas pueden inducir tolerancia
Vectores Virales	<ol style="list-style-type: none">1. Generados para expresar un antígeno tumoral relevante2. Pueden generarse para que coexpresen moléculas inmunoestimuladoras y citocinas3. Amplia variedad de vectores virales4. Alta capacidad de infección5. Alta capacidad de transcripción del transgen6. Se pueden generar para transcribir el gen terapéutico con promotores específicos	<ol style="list-style-type: none">1. Inmunodominancia de antígenos virales sobre antígenos tumorales2. Débil respuesta antitumoral observada en la mayoría de los vectores virales3. Persistencia de la respuesta inmune contra los vectores virales que puede atenuar la respuesta antitumoral4. Riesgo de toxicidad con los vectores vivos5. Capacidad de integración del material genético viral al genoma de la célula huésped (retrovirus)
Vectores bacterianos	<ol style="list-style-type: none">1. Generados para expresar un antígeno tumoral2. Puede ser generados para expresar moléculas que activan la respuesta inmune3. Son capaces de activar la respuesta inmune4. Algunas bacterias pueden ser inyectadas por vía oral y se puede generar una respuesta inmune sistémica5. Se pueden dirigir antígenos tumorales a la superficie de la célula bacteriana	<ol style="list-style-type: none">1. Se genera una respuesta inmune contra antígenos bacterianos sobre los antígenos tumorales2. En dosis repetidas se generan anticuerpos en contra de antígenos bacterianos3. Riesgo de infección de los vectores bacterianos
Vacunas basas en células tumorales	<ol style="list-style-type: none">1. Pueden expresar un antígeno tumoral2. Los antígenos no necesariamente deben ser definidos3. Pueden ser generadas para que coexpresen moléculas inmunoestimuladoras (citocinas)4. Se genera respuesta inmune contra la célula tumoral	<ol style="list-style-type: none">1. Se requiere capacitación de líneas celulares autólogas o alogénicas2. Baja capacidad de presentación de antígenos3. Amplio tiempo de producción4. Gran costo, tiempo, manufactura
Células dendríticas modificadas	<ol style="list-style-type: none">1. Eficientes células presentadoras de antígenos2. Disponibles para su uso en amplios protocolos clínicos3. Pueden activarse con antígenos tumorales caracterizados o no caracterizados4. Pueden activarse por múltiples antígenos y por diferentes técnicas (proteínas, péptidos, lisados celulares, vectores virales, etc.)	<ol style="list-style-type: none">1. Se necesita cultivarlas ex vivo2. Extensivo trabajo, costo y tiempo3. Pueden generar tolerancia por las CD inmaduras4. Falta de criterios para estandarización del producto final

Figura 2. . Tipos de vacunas con uso en terapia génica (4).

Resultados

En 2002 Kaufmann et al. llevaron a cabo un estudio en el que se probó el efecto de una vacuna (TA-HPV) con un vector viral que expresaba los oncogenes E6 y E7 de HPV16 y HPV18, para comprobar si éste aumentaba la respuesta inmune de las mujeres con cáncer cervical. Se observó que había producción de CTL's contra el virus en 4 de las pacientes del estudio después de una sola dosis de la vacuna y además un total de 8 de las pacientes tenían respuesta serológica contra el HPV (el total de mujeres participantes fueron 29, todas ellas presentaban estadios tempranos de cáncer cervical) (5).

Gutierrez et al. hicieron en 2004 un ensayo clínico de fase I/II en México en el cual estudiaron el potencial de una vacuna llamada MVA E2. El 100% de las pacientes vacunadas desarrolló anticuerpos contra la vacuna y células citotóxicas específicas contra las células infectadas por HPV. Estos resultados se correlacionan con las observaciones de que solo había pequeñas lesiones cervicales en el 15% de las pacientes (un 85% no presentaba lesiones) y además la mitad de pacientes no presentó evidencias del virus tras el tratamiento y la otra mitad había reducido la carga viral presente en su cuerpo en un 90% tras el tratamiento con MVA E2 (6).

Discusión y conclusiones

Estrategias como el uso de citosinas o el DNA desnudo aun parecen necesitar de más estudios y nuevas ideas que las desarrollen pero publicaciones como la de Gutierrez et al. (2004) mostraron ya excelentes resultados con estrategias de vectores virales en mujeres con cáncer cervical en la última década, ya que la vacuna estudiada confiere tanto respuesta humoral para combatir infecciones como respuesta celular para eliminar una infección ya establecida o enfermedad causada por el HPV.

Ahora se plantean nuevas cuestiones como qué efecto tendrán realmente estas estrategias en el público en general en el momento en que se encuentren disponibles en el mercado o el cómo hacer llegar estos recursos a todas las personas, así que quedan muchos estudios y ensayos clínicos por hacer pero podemos decir con mucha seguridad que la terapia génica es una buena alternativa en la que apostar para el tratamiento del cáncer de cérvix. Por tanto se puede estar satisfecho el trabajo realizado hasta el momento, se encuentran buenas perspectivas para el futuro y buenas noticias para aquellos afectados por éste virus y para todas las personas.

Bibliografía

1. Smith R, Huebner R, Rowe W et al. Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix. [1956]. Cancer, 9:1211.
2. D'Abramo C, Archambault J. (2011). Small Molecule Inhibitors of Human Papillomavirus Protein - Protein Interactions. The Open Virology Journal, 5, 89-95.
3. Austin-Ward, Enrique, Daniel, Villaseca G, Cecilia. (1998). La terapia génica y sus aplicaciones. Revista médica de Chile, 126(7), 838-845.
4. Bermúdez-Morales VH, Parada-Zaragoza O, Madrid-Molina V. (2005). Terapia génica con citosinas contra cáncer cervical intra. Salud Pública Mex, 47, 458-468.
5. Kaufmann A, Stern P, Rankin E, Sommer H, Nüeseler V, Schneider A et al. (2002). Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV 18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. Clinical Cancer Research, Vol. 8, pp. 3676-3685.
6. Gutierrez C, Trono A, Navarro T, Lopez M, Risco R, Colzato P et al. (2004). Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. Human Gene Therapy, Vol. 15, No. 5, pp. 421-431.